

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-88-93  
УДК: 616.22+616.321]-006.6-039.36:577.112

Для цитирования: *Какурина Г.В., Шашова Е.Е., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В.* Циркулирующие актин-связывающие белки при прогрессировании рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 88–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-88-93.

For citation: *Kakurina G.V., Shashova E.E., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V.* Circulating actin-binding proteins in progression of laryngeal and hypopharyngeal cancers. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 88–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-88-93.

## ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ АКТИН-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Г.В. Какурина, Е.Е. Шашова, О.В. Черемисина,  
Е.Л. Чойнзонов, И.В. Кондакова

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru

### Аннотация

Высокая агрессивность плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки (РГ) определяет проблему изучения молекулярных механизмов его метастазирования. Метастазирование злокачественных опухолей связано с ремоделированием цитоскелета, которое осуществляют актин-связывающие белки (АСБ). В настоящее время недостаточно данных о возможности определения уровня циркулирующих АСБ при лимфогенном метастазировании РГ. **Материал и методы.** Анализ сыворотки крови 42 больных РГ и 15 здоровых волонтеров проводили с помощью ИФА наборов на микропланшетном ИФА ридере Multiskan FC 100 (ThermoFisher Scientific). Из числа АСБ были изучены кофилин 1 (CFL1), фасцин 1 (FSCN1), эзрин (EZR), профилин 1 (PFN1), аденилил-циклаза ассоциированный протеин 1 (CAP1). Статистическая обработка результатов выполнена с применением пакета программ Statistica 6.0. **Результаты.** Показано, что сывороточный уровень CAP1 значимо выше у больных РГ по сравнению с группой здоровых волонтеров ( $p=0.00$ ). С увеличением размера первичной опухоли значимо увеличивался уровень FSCN1, CAP1 и PFN1. В группе больных РГ с лимфогенными метастазами уровень FSCN1 был выше в 10 раз, а уровень CAP1 – на 40 % по сравнению с неметастазирующими опухолями. Таким образом, из изученных АСБ в патогенезе РГ важную роль играют FSCN1, CAP1 и PFN1. **Заключение.** Данные о сывороточном уровне АСБ при РГ получены впервые и определяют фундаментальную базу для разработки новых способов прогнозирования развития метастазов.

**Ключевые слова:** циркулирующие маркеры, актин-связывающие белки, рак гортани и гортаноглотки, метастазирование.

## CIRCULATING ACTIN-BINDING PROTEINS IN PROGRESSION OF LARYNGEAL AND HYPOHARYNGEAL CANCERS

G.V. Kakurina, E.E. Shashova, O.V. Cheremisina,  
E.L. Choinzonov, I.V. Kondakova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia  
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru

### Abstract

High aggressiveness of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas dictates the necessity of studying the molecular mechanisms of metastasis. Cancer metastasis is associated with remodeling of the cytoskeleton, which is carried out by actin-binding proteins (ABPs). Currently, there is insufficient data on the feasibility of determining the level of circulating ASBs in lymphogenous metastasis of laryngeal cancer (LC).

**Material and Methods.** Blood serum analysis was carried out in 42 LC patients and 15 healthy volunteers using ELISA kits on a microplate ELISA reader Multiskan FC 100 (ThermoFisher Scientific). Among ASBs, cofilin1 (CFL1), fascin1 (FSCN1), ezrin (EZR), profilin1 (PFN1), adenyl cyclase associated protein 1 (CAP1) were studied. Statistical processing of the results was performed using the Statistica 6.0 software package. **Results.** It was shown that the serum level of CAP1 was significantly higher in patients with LC compared with the group of healthy volunteers ( $p=0.00$ ). As the size of the primary tumor increased, the levels of FSCN1, CAP1 and PFN1 significantly increased. The level of FSCN1 was 10 times higher and the level of CAP1 was 40% higher in LC patients with metastases than in LC patients without metastases. Thus, among the studied ASBs, FSCN1, CAP1, and PFN1 play an important role in the pathogenesis of LC. **Conclusion.** The results of the serum level of ASB in LC were obtained for the first time, and they determine the fundamental basis for the development of new methods for predicting the development of metastases.

**Key words:** circulating markers, actin-binding proteins, cancer of the larynx and laryngopharynx, metastasis.

## Введение

Плоскоклеточный рак гортани и гортаноглотки (РГ), как правило, выявляется на поздних стадиях и характеризуется частым рецидивированием и высокой смертностью [1]. Развитие опухолевой прогрессии связано с приобретением клетками мобильности, которая зависит от ремоделирования цитоскелета и обеспечивается рядом молекулярных каскадов, в которых участвуют различные белки, в том числе и актин-связывающие (АСБ) [2, 3]. Актин-связывающие белки, кроме обеспечения локомоции, ассоциированы с другими клеточными процессами: пролиферацией, апоптозом, эндо- и экзоцитозом. Важное значение в развитии злокачественных опухолей принадлежит актин-связывающим белкам: кофилину, профилину, эзрину, фасцину и аденилил-циклаза ассоциированному протеину 1 (CAP1) [3–9]. Основная функция CAP1 у эукариот – регуляция реконструкции актина в ответ на клеточные сигналы. Показано, что CAP1 функционально связан с кофилином 1 и профилином 1 – белками, осуществляющими разборку актиновых филаментов [10–13]. Другими актин-связывающими белками, важными для реорганизации цитоскелета, являются эзрин и фасцин. Эзрин выступает в качестве линкера между плазматической мембраной и актиновым цитоскелетом, участвует в самых разнообразных клеточных процессах, таких как клеточная адгезия, выживание, подвижность, а также сигнальная трансдукция [8]. Фасцин вовлечен в формирование пучков фибриллярного актина и участвует в образовании стабильных долгоживущих протрузий, которые способствуют нарушению эпителиальных межклеточных контактов и приводят к инвазии опухолевых клеток во внеклеточный матрикс [6]. Таким образом, клеточные функции описанных белков разнообразны и поэтому интересны в плане их комплексного изучения при опухолевой прогрессии РГ. До настоящего времени уровень АСБ в кровеносном русле изучен недостаточно, а относительно эзрина и профилина 1 не известно, относятся ли эти белки к циркулирующим маркерам. Не исследовано также, связаны ли циркулирующие АСБ с течением РГ.

**Целью исследования** явилось изучение циркулирующих АСБ у больных РГ при прогрессировании заболевания.

## Материал и методы

Материалом для исследования явилась сыворотка крови 42 больных, поступивших на лечение в 2016–19 гг. в НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН. В группу контроля вошли практически здоровые волонтеры без клинически выявленных опухолевых процессов и хронических заболеваний в стадии обострения. Работа проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все больные, вошедшие в исследование, в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в протоколе, после чего получено разрешение этического комитета института.

Материал для исследований получали в соответствии со стандартным протоколом и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ . При выполнении стандартной видеоларингоскопии проводился забор материала для комплексного морфологического исследования с целью верификации диагноза. Во всех случаях опухоли имели гистологическое строение плоскоклеточной карциномы разной степени дифференцировки. Все пациенты с РГ до настоящего исследования не получали никакого специального лечения.

Анализ сыворотки крови проводили на микропланшетном ИФА ридере Multiskan FC 100 (ThermoFisher Scientific) с помощью ИФА наборов (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Для проверки распределения на нормальность использовали критерий Колмогорова – Смирнова и критерий Шапиро – Уилкса. Для проверки значимости различий в группах использовали непараметрические критерии: тест Крускала –

Таблица 1/Table 1

**Наборы для иммуноферментного анализа**  
**Immuno-enzyme assay kits**

Набор для ИФА/ Immuno-enzyme assay kits	Белок/ Protein	Производитель/ Manufacturer	Чувствительность/ Sensitivity
Human Adenyl cyclase-associated protein 1(CAP1) ELISA kit	CAP1	Cusabio	0,025–1,6 ng/mL
ELISA Kit for Fascin (FSCN1)	Фасцин 1/ Fascin 1	Cloud-Clone Corp.	0,312–20 ng/mL
ELISA Kit for Profilin 1 (PFN1)	Профилин 1/ Profilin 1	Cloud-Clone Corp.	78–5000 pg/mL
ELISA Kit for Cytovillin (CVL; Ezrin)	Эзрин/ Ezrin	Cloud-Clone Corp.	0,312–20 ng/mL
ELISA Kit for Cofilin 1 (CFL1)	Кофилин 1/ Cofilin 1	Cloud-Clone Corp.	0,312–20 ng/mL

Таблица 2/Table 2

**Содержание актин-связывающих белков в сыворотке крови в зависимости от тяжести  
патологического процесса**

**The content of actin-binding proteins in blood serum depending on the state of the pathological process**

Ng/ml	Контроль/Control (n=15)	Рак/Cancer (n=41)	p U-test	p Median Test
CFL1	0,84 (0,77;0,93)	0,80 (0,63;1,14)	0,41	0,053
FSCN1	5,46 (3,65;6,9)	1,8 (0,43;8,1)	0,07	0,08
CAP1	0,025 (0,02;0,028)	0,11 (0,08;1,15)	0,001	0,000
EZR	2,3 (1,9;2,5)	2,1 (1,69;2,56)	0,89	0,1
PFN1	0,26 (0,22;0,29)	0,28 (0,23;0,38)	0,06	0,08

Уоллиса и тест Манна – Уитни. Результаты, приведенные в таблицах, представлены как медиана (Me) с интерквартильным размахом (Q;Q3). Корреляционный анализ проведен с использованием непараметрического критерия Спирмена. Критический уровень значимости для принятия гипотезы о статистически значимом различии был принят равным 0,05.

### Результаты

Сравнительный анализ содержания циркулирующих АСБ в системном кровотоке показал, что уровень CAP1 значимо был выше в представленной группе больных РГ, чем в группе здоровых волонтеров. При оценке зависимости уровней циркулирующих АСБ от размера опухолевого узла было выявлено, что при увеличении критерия Т значимо увеличивается содержание FSCN1, CAP1 и PFN1, причем изменение профилина 1 носило нелинейный характер (табл. 2).

При местнораспространенном опухолевом процессе (T3N0–1M0 и T4N0–1M0 стадии) уровень таких АСБ, как FSCN1 и CAP1, был значимо выше, при РГ начальной стадии (T1N0M0). Уровень PFN1 в системном кровотоке значимо был выше при запущенных новообразованиях гортани и гортаноглотки (T4N0–1M0) по сравнению с больными с ранним РГ – T1N0M0 стадии (табл. 3).

На данной выборке больных РГ продемонстрировано, что в метастазировании опухолей

этой локализации в основном участвуют 2 циркулирующих АСБ – FSCN1 и CAP1. Так, в группе больных РГ, у которых клинически зарегистрированы регионарные метастазы, уровень FSCN1 был достоверно выше в 10 раз, уровень CAP1 – на 40 % (табл. 4).

В табл. 5 представлены результаты анализа связи между содержанием актин-связывающих белков в сыворотке крови больных РГ с разным метастатическим статусом методом ранговой корреляции Спирмена. Корреляционный анализ результатов показал, что в сыворотке крови у 27 больных РГ без лимфогенных метастазов (T2–4N0M0) уровень FSCN1 отрицательно коррелировал с уровнем CAP1, и положительно был связан с уровнем EZR. У 19 больных РГ (T2–4N1–2M0) в сыворотке крови возникала сильная положительная корреляция между уровнем CAP1 и CFN1.

### Обсуждение

Формирование инвазивного и метастатического потенциала трансформированной клетки тесно связано с ремоделированием цитоскелета [7, 14]. Показано, что высокая экспрессия CAP1 связана с лимфогенным метастазированием и выживаемостью больных злокачественными опухолями некоторых локализаций [4, 5, 15]. Чрезмерная экспрессия кофилина 1 обнаружена при раке пищевода, мочевого пузыря и молочной железы [9, 12, 16]. Изменения в экспрессии профилина 1

Таблица 3/Table 3

Содержание актин-связывающих белков в сыворотке крови в зависимости от стадии опухолевого процесса

The content of actin-binding proteins in the blood serum depending on the tumor stage

Ng/ml	T1N0M0 (n=9)	T2N0–1M0 (n=10)	T3N0–1M0 (n=18)	T4N0–1M0 (n=9)
CFL1	0,78 (0,69;1,2)	0,83 (0,6;1,1) p=0,74	0,85 (0,57;0,99) p=0,76	0,76 (0,72;1,3) p=0,81
FSCN1	0,47 (0,46;1,2)	3,18 (0,8;7,8) p=0,11	6,5 (0,3;8,9) p=0,05	5,4 (0,52;7,38) p=0,08
CAP1	0,09 (0,8;1,1)	0,09 (0,7;0,14) p=0,82	0,13 (0,08;0,20) p=0,05	0,15 (0,09;0,2) p=0,01
EZR	2,1 (1,8;2,3)	1,9 (1,47;2,6) p=0,11	2,2 (1,67;2,6) p=0,14	2,5 (1,9;2,67) p=0,13
PFN1	0,24 (0,2;0,35)	0,35 (0,26;0,43) p=0,54	0,28 (0,24;0,34) p=0,08	0,4 (0,22;0,42) p=0,01

Примечание: p – значимость различий с группой T1N0M0.

Note: p – significance of differences with the T1N0M0 group.

Таблица 4/Table 4

Содержание актин-связывающих белков в сыворотке крови в зависимости от наличия лимфогенных метастазов

The content of actin-binding proteins in the blood serum depending on the lymphogenous metastasis

Ng/ml	T2–4N0M0 (n=27)	T2–4N1–2M0 (n=19)	P, U-test
CFL1	0,83 (0,60;1,03)	0,9 (0,65;1,28)	0,42
FSCN1	0,64 (0,34;7,43)	6,73 (6,14;8,3)	0,05
CAP1	0,09 (0,07;0,14)	0,14 (0,07;0,20)	0,05
EZR	2,12 (1,54;2,60)	2,2 (1,89;2,50)	0,83
PFN1	0,34 (0,28;0,41)	0,26 (0,23;0,33)	0,06

Таблица 5/Table 5

Содержание актин-связывающих белков в сыворотке крови в зависимости от наличия лимфогенных метастазов: коэффициенты корреляции Спирмена (r) (в группах без лимфогенных метастазов и с метастазами)

The content of actin-binding proteins in the blood serum depending on the presence of lymphogenous metastases: Spearman's correlation coefficients (in groups without lymphogenous metastases and with metastases)

АСБ	CFL1	FSCN1	CAP1	EZR	PFN1
CFL1	1	0,2	-0,1	-0,2	0,2
FSCN1	-0,7	1	<b>-0,5</b>	<b>0,6</b>	-0,5
CAP1	<b>0,8</b>	-0,1	1	-0,1	0,1
EZR	0,0	0,4	0,0	1	-0,2
PFN1	0,5	-0,2	0,3	-0,1	1

Примечание: жирным шрифтом выделены корреляционные связи с достоверностью  $p \leq 0,05$ ; ячейки, помеченные серым цветом, – группа больных РГ с регионарными метастазами; ячейки, помеченные белым цветом, – группа больных РГ без признаков метастазов.

Note: correlations with significance  $p \leq 0.05$  are highlighted in bold; cells marked in gray – a group of RH patients with regional metastases; cells marked in white – a group of RH patients without signs of metastases.

отмечены при раке различных локализаций [16]. Эзрин избыточно экспрессирован в ткани рака языка [17] и ассоциирован с прогрессией рака желудка [8]. Повышенный уровень фасцина зарегистрирован в тканях плоскоклеточного рака головы и шеи [6]. Таким образом, представленные данные касаются содержания АСБ в тканях новообразований. В настоящей работе впервые полу-

чены данные о циркулирующих АСБ в системном кровотоке и связи их содержания с основными клинико-морфологическими характеристиками больных РГ.

Современные знания о содержании актин-связывающих белков в сыворотке крови крайне скудны. Методом протеомного анализа ранее нами было показано, что в сыворотке крови больных



плоскоклеточным раком головы и шеи повышено содержание САР1 [5]. Показано увеличение содержания фасцина в сыворотке крови при раке легкого по сравнению со здоровыми донорами [18]. Отмечено увеличение содержания кофилина 1 в сыворотке крови больных раком поджелудочной железы [19].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи. Вопросы онкологии. 2012; 58(1): 26–32. [Kakurina G.V., Kondakova I.V., Chojnzonov E.L. Prognosis for the metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck. Problem in Oncology. 2012; 58(1): 26–32. (in Russian)].
2. Александрова А.Ю. Пластичность миграции опухолевых клеток: приобретение новых свойств или возврат к «хорошо забытым» старым? Биохимия. 2014; 79(9): 1169–1187. [Alexandrova A.Y. Plasticity of tumor cell migration: Acquisition of new properties or return to the past? Biochemistry (Moscow). 2014; 79(9): 947–963. (in Russian)].
3. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. Роль актинсвязывающих белков в клеточном движении в норме и при опухолевом росте. Молекулярная медицина. 2011; 6: 14–18. [Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomic L.A. The role of actin binding proteins in normal and tumor cell motility. Molecular medicine. 2011; 6: 14–18. (in Russian)].
4. Какурина Г.В., Колегова Е.С., Кондакова И.В. Аденилатциклаза-ассоциированный протеин 1: структура, регуляция и участие в клеточных процессах. Биохимия. 2018; 83(1): 127–136. [Kakurina G.V., Kolegova E.S., Kondakova I.V. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1: Structure, Regulation, and Participation in Cellular Processes. Biochemistry (Mosc). 2018; 83(1): 45–53. (in Russian)].
5. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Cheremisinina O.V., Shishkin D.A., Chojnzonov E.L. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1 in the Development of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. Bull Exp Biol Med. 2016; 160(5): 695–7. Doi: 10.1007/s10517-016-3252-2
6. Rodrigues P.C., Sawazaki-Calone I., Ervolino de Oliveira C., Soares Macedo C.C., Dourado M.R., Cervigne N.K., Miguel M.C., Ferreira do Carmo A., Lambert D.W., Graner E., Daniela da Silva S., Alaoui-Jamali M.A., Paes Leme A.F., Salo T.A., Coletta R.D. Fascin promotes migration and invasion and is a prognostic marker for oral squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2017 Aug 19; 8(43): 74736–74754. doi: 10.18632/oncotarget.20360.
7. Jimenez-Lopez J.C. Cytoskeleton: Structure, Dynamics, Function and Disease. BoD: Books on Demand. 2017; 342 p. doi: 10.5772/62622.
8. Liang F., Wang Y., Shi L., Zhang J. Association of Ezrin expression with the progression and prognosis of gastrointestinal cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2017 Oct 4; 8(54): 93186–93195. doi: 10.18632/oncotarget.21473.
9. Wang F., Wu D., Fu H., He F., Xu C., Zhou J., Li D., Li G., Xu J., Wu Q., Chen J., Su L., Wang W., Zhang S. Cofilin 1 promotes bladder

## Закключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие метастатического рака гортани и гортаноглотки связано с повышением уровня фасцина и САР1, эти показатели можно рассматривать в качестве кандидатных маркеров прогноза метастазирования рака данной локализации.

cancer and is regulated by TCF7L2. Oncotarget. 2017; 8(54): 92043–54. doi: 10.18632/oncotarget.20664.

10. Xie S., Shen C., Tan M., Li M., Song X., Wang C. Systematic analysis of gene expression alterations and clinical outcomes of adenylate cyclase-associated protein in cancer. Oncotarget. 2017 Apr 18; 8(16): 27216–27239. doi: 10.18632/oncotarget.16111.

11. Zhang H.H., Wang W., Feng L., Yang Y., Zheng J., Huang L., Chen D.B. S-nitrosylation of Cofilin-1 Serves as a Novel Pathway for VEGF-Stimulated Endothelial Cell Migration. J Cell Physiol. 2015 Feb; 230(2): 406–17. doi: 10.1002/jcp.24724.

12. Zhang Y., Liao R., Li H., Liu L., Chen X., Chen H. Expression of Cofilin-1 and Transgelin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Med Sci Monit. 2015; 21: 2659–2665.

13. Yan J., Ma C., Gao Y. MicroRNA-30a-5p suppresses epithelial-mesenchymal transition by targeting profilin-2 in high invasive non-small cell lung cancer cell lines. Oncol Rep. 2017 May; 37(5): 3146–3154. doi: 10.3892/or.2017.5566.

14. Nersesian S., Williams R., Newsted D., Shah K., Young S., Evans P.A., Allingham J.S., Craig A.W. Effects of Modulating Actin Dynamics on HER2 Cancer Cell Motility and Metastasis. Sci Rep. 2018 Nov 22; 8(1): 17243. doi: 10.1038/s41598-018-35284-9.

15. Li M., Yang X., Shi H., Ren H., Chen X., Zhang S., Zhu J., Zhang J. Downregulated expression of the cyclase-associated protein 1 (CAP1) reduces migration in esophageal squamous cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2013 Sep; 43(9): 856–64. doi: 10.1093/jjco/hyt093.

16. Coumans J.V.F., Davey R.J., Moens P.D.J. Cofilin and profilin: partners in cancer aggressiveness. Biophys Rev. 2018 Oct; 10(5): 1323–1335. doi: 10.1007/s12551-018-0445-0.

17. Saito S., Yamamoto H., Mukaisho K., Sato S., Higo T., Hattori T., Yamamoto G., Sugihara H. Mechanisms underlying cancer progression caused by ezrin overexpression in tongue squamous cell carcinoma. PLoS One. 2013; 8(1): e54881. doi: 10.1371/journal.pone.0054881.

18. Yang L., Teng Y., Han T.P., Li F.G., Yue W.T., Wang Z.T. Clinical significance of fascin-1 and laminin-5 in non-small cell lung cancer. Genet Mol Res. 2017 Jun 20; 16(2). doi: 10.4238/gmr16029617.

19. Satoh M., Takano S., Sogawa K., Noda K., Yoshitomi H., Ishibashi M., Mogushi K., Takizawa H., Otsuka M., Shimizu H., Miyazaki M., Nomura F. Immune-complex level of cofilin-1 in sera is associated with cancer progression and poor prognosis in pancreatic cancer. Cancer Sci. 2017 Apr; 108(4): 795–803. doi: 10.1111/cas.13181.

Поступила/Received 21.02.2020

Принята в печать/Accepted 22.06.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Какурина Гелена Валерьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1896-3144. AuthorID (РИНЦ): 335166. Researcher ID (WOS): C-8668-2012. AuthorID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

**Шашова Елена Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5079-8784. AuthorID (РИНЦ): 635210. Researcher ID (WOS): D-1472-2012. AuthorID (Scopus): 54994115800. ORCID: 0000-0002-7752-9346.

**Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. AuthorID (РИНЦ): 562287. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. AuthorID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

**Чойнзонов Евгений Лхаматирович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. AuthorID (РИНЦ): 550195. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. AuthorID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Кондакова Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149. AuthorID (РИНЦ): 349081. Researcher ID (WOS): C-8658-2012. AuthorID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Какурина Гелена Валерьевна**: разработка концепции научной работы, проведение исследования, анализ результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Шашова Елена Евгеньевна**: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Черемисина Ольга Владимировна**: сбор и анализ материала.

**Чойнзонов Евгений Лхамцыренович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Кондакова Ирина Викторовна**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### Финансирование

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-015-00151 А).*

#### Конфликт интересов

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Gelena V. Kakurina**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-8668-2012. AuthorID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

**Elena E. Shashova**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1472-2012. AuthorID (Scopus): 54994115800. ORCID: 0000-0002-7752-9346.

**Olga V. Cheremisina**, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

**Evgeny L. Choyznzonov**, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Irina V. Kondakova**, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8658-2012. AuthorID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Gelena V. Kakurina**: study conception, research, analysis of results, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Elena E. Shashova**: statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Olga V. Cheremisina**: data collection, data analysis.

**Evgeny L. Choyznzonov**: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

**Irina V. Kondakova**: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

#### Funding

*This study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (Grant No. 20-015-00151 А).*

#### Conflict of interest

*The authors declare that they have no conflict of interest.*